Aus der Medizinischen Klinik der Universität Göttingen
Direktor: Prof. Dr. R. Schoen

Zur Frage der Tyraminentstehung in der Niere nach Abdrosselung der Nierenarterie.

DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades,

der Medizinischen Fakultät

der Georgia-Augusta-Universität zu Göttingen

vorgelegt am 12. Mai 1939

von

HELMUT SCHEELE

aus Köslin.

1 9 NOLTE 3 9

DISSERTATIONS-VERLAG G. H. NOLTE DÜSSELDORF

Dekan: Professor Dr. R. Stich

Berichterstatter: Dozent Dr. med. habil. H. J. Wolf

Mitberichterstatter: Professor Dr. R. Schoen

Tag der mündlichen Prüfung: 28. Juli 1939

MEINER LIEBEN MUTTER

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154001_0467

Nach Volhard [1]) unterscheiden wir zwei Arten von Hypertonie, den roten und den blassen Hochdruck. Während uns der Mechanismus der roten (essentiellen) Hypertonie im wesentlichen unbekannt ist, nimmt Volhard für den blassen (nephrogenen) Hochdruck einen vasoaktiven Stoff im Blut an, der den Gesamtquerschnitt der Gefäße verengt. Der Patient mit essentiellem Hochdruck imponiert durch sein hochrotes Aussehen im Gesicht, während wir beim nephrogenen Hypertoniker, eben infolge der Gefäßspasmen, wie wir sie uns in chronischen Fällen als Retinitis angiospastica am Augenhintergrund des Patienten sichtbar machen können, ein mehr fahles Aussehen haben.

Bohn [2]) konnte die Ansicht Volhards durch eine große Reihe von Versuchen stützen. Er arbeitete das Blut von Kranken mit blassem Hochdruck auf, indem er es mit 96%igem Alkohol enteiweißte, mehrere Stunden in Eis stellte, abfiltrierte und in absoluten Alkohol abgoß. Im Vakuum bei 40° wurde der Alkohol entfernt. Die so gewonnenen Blutauszüge bewirkten an Katzen eine Blutdrucksteigerung, die bis zu 30 mm Quecksilber betrug. Nach Abklingen der Wirkung wurden demselben Versuchstier nacheinander Blutauszüge von Normalen und von Patienten mit rotem Hochdruck injiziert. Beide Male erfolgte eine Senkung des Blutdruckes bis zu 20 mm Quecksilber. Eine deutlich positive Ninhydrinreaktion erbrachte jeder Fall von nephrogenem Hochdruck. Mit dieser biologischen Methode ließ sich der blaße Hochdruck gut nachweisen.

Den Mechanismus der Entstehung des nephrogenen Hochdruckes haben wir uns so vorzustellen, daß zunächst Bakterientoxine — jedenfalls bei der Glomerulonephritis ist es so — Gefäßspasmen in der Niere hervorrufen und Zirkulationsstörungen bedingen, die zunächst noch völlig reversibel sind. Erst bei längerem Bestehen der funktionellen Durchblutungsstörung kommt es infolge Sauerstoffmangels zu irreversiblen Stoffwechselstörungen in der Niere, und damit zum Auftreten von vasopressiven Stoffen in der schlecht durchbluteten Niere selbst. Damit entsteht ein Circulus vitiosus, der durch therapeutische Maßnahmen nicht mehr zu unterbrechen ist.

Hülse und Strauss [3]) bemerkten das Auftreten höherer Eiweißspaltprodukte — sie nahmen Peptone an, die für Adrenalin sensibilisierend wirken — bei akuter diffuser und chronischer Glomerulonephritis, genuiner Schrumpfniere und Schwangerschaftseklampsie. Bingel und Strauss [4]) extrahierten aus Schweinenieren einen Stoff, den sie Renin nannten, dieser Stoff hat ebenfalls blutdrucksteigernde Wirkung, ist aber unlöslich in Alkohol und dürfte daher mit den von Bohn, Hülse und Franke gefundenen gut alkohollöslichen Substanzen nicht identisch sein. Dieses Renin wurde auch von Hessel und Maier-

Hüser[5]) gefunden. Das Renin ist ein Stoff, der weder chemisch, noch physiologisch eindeutig zu fassen ist. Im Gegensatz hierzu glauben Heinsen und Wolf, Holtz und andere in dem Tyramin einen Stoff gefunden zu haben, der für den blassen Hochdruck verantwortlich zu machen ist. Nach Neubauer und Knoop ist der Weg des normalen Eiweißabbaues der der oxydativen Desaminierung. Ist nun die Sauerstoffzufuhr der Niere gestört, dann verläuft der Abbau als Decarboxylierung unter Bildung der primären Amine

$$R.\ CHNN_2.\ COOH \rightarrow R.\ CH_2.\ NH_2 + CO_2.$$

Aus dem Tyrosin bildet sich das Tyramin (p-Oxyphenyläthylamin), ein Stoff, der in kleinsten Mengen außerordentlich blutdrucksteigernd wirkt; er ist chemisch wegen seiner geringen Menge schwer zu fassen, biologisch aber gut nachweisbar, wie gleich noch auszuführen sein wird.

Auch durch Fäulnis kann sich Tyramin bilden. Emmerson[6]) fand im Pankreasbrei, den er unter aseptischen Bedingungen der Autolyse überließ das p-Oxyphenyläthylamin, welches aus Tyrosin durch den Einfluß von Fäulnisbakterien unter CO_2 Abspaltung entsteht; derselbe Stoff fand sich in faulendem Pferdefleisch, in ungereiftem Käse und in gefaulten Tyrosinlösungen[7]). Zusatz von Tyrosin zum Pankreasbrei ergab in Emmersons Versuchsanordnung noch weit mehr Tyramin. Heinsen[8]) fand die Angaben Emmersons bestätigt. Im Nierenbrei gelang es ihm jedoch nicht, selbst nach Zusatz von Tyrosin, das Tyramin darzustellen. Barger und Dale[9]) stellten das Tyramin als blutdruckwirksame Substanz des Mutterkornes fest. Wässrige Mutterkornauszüge wurden alkalisch mit Amylalkohol ausgeschüttelt. Die Substanz geht dabei in ihn über. Durch Schütteln mit Natronlauge wird der Stoff dem Alkohol wieder entzogen. Ackermanns[10]) Ansicht geht dahin, daß sowohl Fäulnisbakterien als auch ein Pilz Clavizeps durch Enzymwirkung das Tyrosin spalten kann. Heinsen[11]) konnte aus dem Leberextrakt „Eutonom", dessen Wirkung teils blutdrucksteigernd teils -senkend ist, Tyramin in Form des Dibenzoates darstellen und analysieren. Das ungewünschte Vorhandensein von Tyramin in diesem „Herzhormon", welches zur Behandlung von Kreislaufinsuffizienz verwandt wird, ist ebenfalls auf postmortale Veränderungen zurückzuführen.

Die Wirkung des Tyramins am Kreislauf des Säugetieres zeigt nach intravenöser Injektion von 0,5 mg/kg Gewicht eine Blutdrucksteigerung, die sowohl flacher ansteigt und wieder abfällt wie eine entsprechende Adrenalininjektion, die Wirkung ist ungefähr 20 mal geringer. Die Substanz greift peripher unmittelbar an der glatten Muskulatur der Gefäßwandung an. Nach Zerstörung von Gehirn und Rückenmark geht die Wirkung nicht zurück, ebenso bleibt die Höhe des Blutdruckes konstant nach Nebennierenextirpation. Eine erhöhte Adrenalinsekretion kann also ausgeschlossen werden, dafür sprechen auch Versuche Engers[12]), der nach Unterbindung einer Nierenarterie beim Hund Blutdrucksteigerung beobachtete trotz Entfernung von Nebenniere und Hypophyse.

Hartwich[13]) stellte nun in Versuchen an Hunden fest, daß Nephrectomie keine Blutdruckerhöhung bewirkt, wohl aber die Unterbindung von Nierenarterien. Er folgert daraus, daß ein Zugrundegehen des Nierengewebes notwendig ist, um die für Adrenalin

sensibilisierenden Stoffe zu bilden, und zwar handelt es sich nach seiner Meinung um eine spezifische Eigenart zerfallenden Nierengewebes. Der Zeitpunkt der beginnenden Blutdrucksteigerung nach der Arterienunterbindung einer Niere unterliegt bei den Angaben der verschiedenen Autoren Schwankungen. Friedmann und Wachsmuth [14]) erhielten die höchsten Werte zwischen dem 2.—5. Tage, Hartwich macht dieselben Angaben. Conzett und Unna [15]) bemerkten ein Abklingen der Steigerung bereits nach 3—8 Tagen. Der Amerikaner Goldblatt [16]) bewirkte im Tierversuch dadurch einen chronischen Hochdruck, daß er vermittels einer Schraubklemme die Nierenarterie drosselte und damit einen Sauerstoffmangel in der Niere hervorrief.

Hatte man das Vorhandensein vasoaktiver Stoffe bisher nur in seiner pharmakologischen Wirkungsweise erforscht, so gingen Wolf und Heinsen [17]) nunmehr daran, den Stoff chemisch zu fassen. Seine blutdrucksteigernde Wirkung war bekannt, ebenso konnte man auf Grund der Versuche von Hartwich und anderer annehmen, daß der Stoff in der Niere selbst entsteht. Auch Volhard nimmt ja biogene Amine als auslösende Ursache für den blassen Hochdruck an, deren Bildungsort die Niere ist. Unter den biogenen Aminen sind es u. a. p-Oxyphenyläthylamin (Tyramin), das Phenyläthylamin und das Tryptamin, von denen bekannt ist,daß sie eine Blutdrucksteigerung hervorrufen. Diese Stoffe leiten sich von den Aminosäuren Tyrosin, Phenylalanin und Tryptophan ab; sie entstehen daraus durch Decarboxylierung. Wolf und Heinsen gingen nun daran, Tyramin im Blut von Patienten mit blassem Hochdruck nachzuweisen. An ein quantitatives Erfassen des Stoffes war zunächst nicht zu denken, da er der starken Wirksamkeit wegen nur in minimalen Mengen im Blut kreisen konnte. Man wählte daher eine qualitative Farbreaktion, die für alle in p-Stellung substituierten Phenole spezifisch ist. Nach Angabe von Gerngross, Voss und Herfeld [18]) ist diese α-Nitroso-β-Naphthol-Reaktion noch positiv bei einer Verdünnung der zugrundeliegenden Substanzen von 1 : 1 000 000. In dem Versuchsgang von Heinsen und Wolf konnten durch geeignete Fraktionierung die anderen Stoffe weitgehend ausgeschaltet werden, so daß für die Farbreaktion praktisch nur noch das Tyramin blieb. Bei Patienten mit chronischer Nephritis und maligner Sklerose fand es sich stets im Blut.

Diese Befunde sind der erste greifbare Hinweis auf das Vorhandensein von Tyramin im Blut bei blassem Hochdruck. Kurz nach den Feststellungen von Wolf und Heinsen konnte Freund [19]) mit Hilfe der Gerngroß'schen Reaktion beweisen, daß die sogenannten Spätgiftwirkungen wahrscheinlich auf das Vorhandensein des Tyramin zurückzuführen sind. Die Annahme Bechers [20]), das Tyramin entstehe durch Antointoxikation vom Darm aus, widerlegen Schuler, Wolf und Heinsen. Schuler [21]) berichtet von der Fähigkeit des Organismus aus Tyramin, welches vorher in der Niere aus

Tyrosin dekarboxyliert ist, Adrenalin aufzubauen, und er meint, der Körper könne nicht nur auf die Darmfäulnisresorption angewiesen sein beim Aufbau des lebenswichtigen Hormons Adrenalin. Um die Eiweisresorption aus dem Darm völlig zu unterbinden, fütterten Wolf und Heinsen Versuchstiere vollkommen eiweißfrei, unterbanden dann eine Nierenarterie; sie erhielten trotzdem einen erhöhten Blutdruck; das Versuchsergebnis spricht also gegen Darmfäulnisresorption.

Die weiteren Versuche von Wolf und Heinsen [22]) gingen nun experimentell dahin, an Hunden durch eine Nierenarterienunterbindung schwere Durchblutungsstörungen zu setzen und damit auf mechanischem Weg Zustände zu schaffen, wie sie ähnlich infolge gestörter Nierendurchblutung bei chronischer Nephritis auftreten. Fünf Tage nach der einseitigen Nierenarterienunterbindung stellten sie eine deutliche Blutdrucksteigerung fest; sie konnten in dem aufgearbeiteten Blut Tyramin mit der Gerngroß'schen Reaktion qualitativ nachweisen. Unterbindung von Arterie und Vene zusammen zeigten keine Wirkung, da die wirksame Substanz nicht in den Kreislauf geschwemmt werden konnte. Wolf und Heinsen wiesen nach, daß nach Unterbindung der Nierenarterie eine nicht unbeträchtliche Restdurchblutung erhalten blieb. Wolf, Mohr und Kröger [23]) stellten ebenfalls Versuche in der Richtung an. Sie unterbanden eine Nierenarterie beim Hund und verglichen bei demselben Versuchstier die Durchströmung der gesunden und der unterbundenen Niere fünf Tage nach erfolgter einseitiger Arterienunterbindung. Damit bewiesen sie, daß in der durchblutungsgestörten Niere eine Restdurchblutung sehr wohl möglich ist durch Ausbildung eines Kollateral-Kreislaufes; durch ihn wird auch der blutdruckwirksame Stoff ins Blut geschwemmt, der nach Unterbindung von Arterie und Vene, wie bereits oben ausgeführt, nicht nachzuweisen ist. Die Restdurchblutung kommt von Kapselkollateralen her, die sich von den Arteriae lumbales, suprarenales und phrenicae wie auch auf dem Wege des Ureters von den Arteriae spermaticae bilden. Meist findet man am oberen und hinteren Pol der Niere ein etwas größeres Arterienstämmchen eintreten.

Im Gegensatz zu Wolf und Heinsen halten Enger und Arnold [24]) die Ergebnisse des qualitativen Tyraminnachweises nicht für überzeugend, da die Farbreaktion, wie Gerngross selbst angibt, für 19 verschiedene Stoffe positiv ausfüllt. Die Methodik der Aufarbeitung war bei den Versuchen von Wolf und Heinsen so gewählt, daß alle anderen Stoffe, die eine Mitreaktion geben konnten, sich gut ausschalten ließen, auch war die Wirkung des festgestellten Stoffes spezifisch für Tyramin. Enger und Arnold konnten in ihren Versuchen nicht in allen Fällen eine positive Gerngross-Reaktion erzielen. Das Ergebnis spricht aber nicht ohne weiteres gegen das Auftreten von Tyramin, da die Versuchsanordnung nicht in allen Einzelheiten der von Wolf und Heinsen entspricht.

Um den Entstehungsmechanismus des Tyramin in der Niere aufzuklären, wurden von Werle und Mennicken [25]), Heinsen [26]) und Holtz [27]) Versuche angestellt, aus Organextrakten das Tyramin auf chemischem Wege zu isolieren. Dabei fanden Werle und Mennicken, daß Meerschweinchen- und Kaninchenorganextrakte Tyrosin decarboxylieren können.. Die Einwirkung von Bakterien konnten die Autoren nicht nachweisen. Heinsen vertritt den Standpunkt, daß das „Vorkommen einer Tyrosindecarboxylase im Nierengewebe bisher durch nichst bewiesen ist". Er berichtet von dem Auftreten einer Tyraminase. Tyrosin, welches er zum Meerschweinchennierenextrakt zusetzte, war nach siebenstündiger Einwirkung nicht mehr nachzuweisen. Auch Zipf [28]) spricht sich gegen das Vorhandensein von Tyramin im Blut und im Gewebe aus. In vielen Organpreßsäften konnte er niemals tyraminartige Stoffe nachweisen.

Diese stark voneinander abweichenden Ansichten hat Holtz mit seinen eingehenden Versuchen geklärt., Er befaßt sich mit der Tyraminbildung im Organismus. Bei mangelnder Sauerstoffversorgung werden die Aminosäuren in der Leber und Niere nicht oxydativ desaminiert, sondern durch Decarboxylierung in das Amin übergeführt. Holtz arbeitete zu diesem Zweck mit Gewebsschnitten in Stickstoff oder er nahm Organbrei, da ja durch die Zerstörung der Zellen die Oxydationsfähigkeit hinreichend geschädigt ist. Schon nach einstündiger Einwirkung im Brutschrank konnte eindeutig Tyramin nachgewiesen werden, das aus dem zugeführten Tyrosin entstanden war und noch weiter zunahm. Während Schuler für die Umwandlung von Tyrosin in Tyramin die Intaktheit des Gewebes voraussetzt, fand Holtz, daß es sich um eine Fermentwirkung handelt, die nicht an die Gewebsstruktur gebunden ist. Auch Heinsen vertritt jetzt den Standpunkt der durch Sauerstoffmangel bedingten Decarboxylierung in der Niere statt der oxydativen Desaminierung. Allerdings gelang es ihm in keinem Falle, durch Autolyse des Nierengewebes Tyramin nachzuweisen. Holtz erklärt das damit, daß bei den verschiedenen Tierarten der Reichtum an Tyraminase unterschiedlich sei, wie das von der Histaminase bereits bekannt ist. Vor allen Dingen aber ist Sauerstoffmangel notwendig um Tyramin zu gewinnen.

Zur Frage der Bedeutung des Tyramin für den blassen Hochdruck machte Robbers [29]) Dauerinfusionen von Tyraminlösungen. Bei intravenöser Zufuhr von 0,05 bis 0,4 mg/kg Gewicht erhielt er zunächst einen Blutdruckanstieg, der aber bald wieder zur Norm abfiel. Auf Grund dieser Ergebnisse zweifelt er daran, im Tyramin die wesentliche blutdruckerhöhende Komponente zu sehen. Bei den im Blut auftretenden geringen Mengen scheint die Zufuhr des Wirkstoffes zu groß gewesen zu sein. Wolf und Ludolph [30]) machten daher an nakrotisierten Hunden Dauerinfusionen, denen sie 0,002 kg/ Gewicht Tyramin zusetzten. Sie erzielten Blutdrucksteigerungen, die während der Dauer der Versuche anhielten und im Mittel 15—20 mm Quecksilber betrugen. Größer infundierte Mengen, z. B. 0,4 mg/kg

ergaben wohl einen momentanen Anstieg, dem aber ein baldiger Abfall folgte.

Die Aufgabe, die wir uns in vorliegender Arbeit gestellt haben, zergliedert sich in drei Teile:

1. Sollte der Versuch gemacht werden, das Tyramin möglichst quantitativ zu erfassen. Gegenüber den früheren Versuchen von Wolf und Heinsen hatten wir dabei den Vorteil, daß wir nach dem Abbinden der Nierenarterie das Blut direkt aus der Nierenvene gewannen, somit erhielten wir eine stärker konzentrierte Tyraminlösung als wenn das Blut im Körperkreislauf verdünnt, durch Arterienpunktion gewonnen wäre.

2. Sollte die Frage geklärt werden, wann frühestens nach der Nierenarterienunterbindung eine Blutdrucksteigerung festzustellen und qualitativ Tyramin im Serum nachzuweisen ist.

3. Wollten wir an Hand der Blutammoniakwerte Auskunft darüber erlangen, ob bei verminderter Sauerstoffzufuhr zur Niere die oxydative Desaminierung abgewandelt sei im Sinne der Decarboxylierung.

METHODIK.

1. Operationsgang.

Im ganzen hatten wir 23 Versuchstiere zur Verfügung, 8 Hunde in der ersten und 15 Hunde in der zweiten Versuchsreihe. Wir nahmen größere Hunde, die zur Narkose (0,5 Pernokton pro kg Gewicht) subcutan + 1 cgr Morphin bekamen. Die Narkose war in fast allen Fällen ausreichend tief. Im Notfall wurden zusätzliche intravenöse Injektionen kleiner Pernoctonmengen vorgenommen. Zu Beginn der Operation wurde der Blutdruck blutig in der Arteria femoralis gemessen, nach Punktion der Arterie durch Ainitkanüle mit Wassertransmission auf ein gedämpftes zweischenkliges Quecksilbermanometer. In steriler Operation gingen wir dann im Trigonum lumbale 1—2 Querfinger unter dem Rippenbogen senkrecht zu diesem, unter Durchtrennung des dünnen Sehnenspiegels und stumpfes Vorarbeiten in die Tiefe. Die Niere wurde zunächst aus ihrem Fettpolster geschält, dann der Hilus vom Fettgewebe befreit, darauf die Arterie am Hilus mehrfach unterbunden. Auf die beim Hund öfters vorkommenden zusätzlichen Nierenarterien wurde besonders geachtet; sie wurden ebenfalls sorgsam unterbunden. Es folgte Naht des Fettpolsters und in Etagennähten Schluß des Abdomen. Bis auf geringe Ausfälle (Abszeß, Pneumonie) erholten sich die Tiere recht gut. Nach 2—5 Tagen erfolgte erneut Blutdruckmessung in Narkose. Durch Längsschnitt in der Linea alba und Querschnitt auf die unterbundene Niere zu wurde diese freigelegt. Bei ihrer Inspektion war im Vergleich zur anderen Seite stets eine überaus starke Gefäßinjektion zu sehen. Unter intravenöser Dauerzufuhr von Novhirudin in Ringerlösung wurde alsdann in die Nierenvene ein paraffinierter Schlauch gebunden und das herausfließende Blut im Maßzylinder unter Zufügen von 1 ccm Kaliumoxalat auf 100 ccm Blut und unter Umrühren aufgefangen. Nach dem Exitus des Versuchstieres infolge Anämisierung wurde die unterbundene und zum Vergleich die gesunde Niere herausgenommen. Eine imponierende Hyperämie der Kapsel mit Gefäßneubildungen fiel uns bei jeder durch Arterienunterbindung in der Durchblutung gestörten Niere auf. Die Arterie [illegible]nter-

bundenen Niere prüften wir sorgfältig unter Druck auf Durchgängigkeit, in allen Fällen mit negativem Erfolg. Auf dem Schnitt der gefäßunterbundenen Niere fanden wir ausgedehnte Atrophien von Mark und Rinde, Nekrosen wie bei anämischen Infarkten. Einige kleine Abschnitte des Gewebes waren erhalten, die Gefäßwände nicht verändert. Die im Maßzylinder gewonnene Blutmenge arbeiteten wir im Laboratorium weiter auf.

2. Aufarbeitungsgang.

Nach der Methode von Folin-Wu wurde das Blut zunächst enteiweißt. Auf ein Teil Blut kommen sieben Teile Wasser und ein Teil 2/3μ Schwefelsäure, unter Umrühren wird dann ein Teil 10%iger Natriumwolframatlösung zugesetzt. Es setzt sich nach einigen Stunden ein Niederschlag ab, den man durch eine Nutsche absaugt. Der Rückstand wird in warmem Wasser nochmals ausgewaschen, abgesaugt, und dann im Soxlethapparat zunächst getrennt weiter aufgearbeitet. Das eiweißfreie, schwach schwefelsaure Filtrat wird im Vakuum bei ungeführ 50° bis auf 200 ccm eingeengt, die Destillation unterbrochen und mit Soda alkalisiert. Mit gleichem Volumen Amylalkohol wird dann ungefähr 8 Mal ausgeschüttelt. Die Amylalkoholfraktion läßt man zwölf Stunden über wasserfreier Soda in Exsikkator trocknen, dann wird weiter extrahiert, und zwar drei mal mit ungefähr 150 ccm n. Schwefelsäure, fünf mal mit je 100 ccm n/2 Schwefelsäure und ein mal mit 200 ccm Aqua dest. Die so gewonnenen schwefelsauren Extrakte werden in Vakuum erneut bis auf die Hälfte eingeengt, die Destillation abermals unterbrochen und mit Barytwasser neutralisiert. Die milchige Flüssigkeit wird filtriert und das klare Filtrat bis auf ungefähr 10 ccm eingeengt. An dieser Stelle schalteten wir jedesmal die Gerngroß'sche Reaktion ein, 1 ccm des eingeengten Filtrates wurde mit Soda alkalisiert und mit einem Tropfen Nitrosonaphtol als Indikator versetzt. Nach dem Aufkochen im Reagenzglas werden einige Tropfen Salpetersäure von der Dichte 1.4 zugesetzt, wobei wir in fast allen Fällen eine deutliche rosa bis rote Färbung bemerkten. Bis zu dieser Stelle der Aufarbeitung ließen wir die eingeengten Extrakte von 3—4 Hunden stehen um dann gemeinsam witer aufzuarbeiten. Inzwischen wurde, um alle Möglichkeiten der Tyramingewinnung auszunutzen, der trockene Nutschenrückstand alkalisiert, mit dem Fön völlig getrocknet, pulverisiert und im Soxlethapparat durch 96%igen Alkohol ausgezogen. Nach ungefähr 20 Stunden Zusatz von 200 ccm schwefelsaurem Wasser. Im Vakuum bei 50° tritt der Alkohol sehr schnell über; der saure Rückstand wird mit Amylalkohol, wie oben beschrieben, weiter verarbeitet. Die weitere Aufarbeitung der von 3—4 Hunden gewonnenen Extrakte geschieht nach der von Heinsen angegebenen Methode zur Darstellung des Tyramins aus dem Eutonon. Zu diesem Zwecke werden die Extrakte bis auf 30 ccm eingeengt, die Fraktion mit Wasser auf 75 ccm aufgefüllt. Unter Zugabe von 30 ccm Eisessig und 7 g Quecksilberacetat wird eine Stunde auf dem Dampfbade erhitzt. Dies geschah zu dem Zwecke, um bei Vorhandensein von Tyramin daraus das Quecksilberchloridsalz darzustellen. Es entstand ein flockiger Niederschlag, der im Filter zurückblieb. Das klare Filtrat wird mit 15 g Natriumchlorid versetzt und einige Stunden auf Eis gestellt. Der dicke weißgelbe Niederschlag wird 2—3 mal mit 10%iger Kochsalzlösung gewaschen und abzentrifiugiert, der Bodensatz mit 150 ccm heißer Salzsäure überspült und 30 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt. Dabei geht alles in Lösung. Es folgt die Zersetzung des Quecksilberchloridsalzes durch Schwefelwasserstoff zur Entfernung des Quecksilbers. Das salzsaure Filtrat wird mit Natriumcarbonat neutralisiert und im Vakuum bis auf 5 ccm eingeengt. Es wird Sodalösung zugesetzt bis zur starken Alkaleszenz und die auskristallisierten Salze mit Aether im Extraktionsapparat ungefähr 20 Stunden geschüttelt. Nach Verjagen des Aethers findet sich ein bräunlich kristallinischer Rückstand, der in etwas Wasser gelöst wird. Wir haben dann weiter nach der Schotten-Baumannschen

Methode benzoyliert; es bildete sich ein bräunliches Oel. Das Umkristallisieren aus Alkohol gelang uns nicht, da die gewonnene Oelmenge zu gering war; auch die Schmelzpunktbestimmung mußte unter diesen Umständen natürlich ausfallen.

Ergebnisse: In der ersten Versuchsreihe konnten wir bei normalem Verlauf am 5. Tag nach der einseitigen Nierenarterienunterbindung stets einen deutlichen Blutdruckanstieg beobachten mit eindeutig positiver Gerngrossreaktion im Blut (s. Tab. 1). Die Versuche brachten also eine weitere Bestätigung der früheren Versuche von Wolf und Heinsen: einseitige Nierenarterienunterbindung mit Belassung des Organes in situ führt bei Nachkontrolle am 5. Tag nach der Unterbindung zu deutlicher Blutdrucksteigerung und zu einem positiven Ausfall des qualitativen Tyraminnachweises im Blut. Leider gelang es nicht, trotz gemeinsamer Verarbeitung recht großer Mengen von Nierenvenenblut aus allen fünf eindeutig positiven Versuchen, das Tyramin quantitativ nachzuweisen. Der Grund ist in den kleinen Tyraminmengen zu suchen und in den unvermeidbaren Verlusten bei der Aufarbeitung.

In der zweiten Versuchsreihe (s. Tab. 2) setzten wir entsprechend mehr Tiere an. Dabei schoben wir bei einigen Hunden die zweite Operation etwas hinaus oder wir operierten in kürzerem Intervall nach der Unterbindung, um möglichst den günstigsten Zeitpunkt der Blutdrucksteigerung und des Auftretens von Tyramin im Blute zu erreichen. Da der Ausfall der Reaktion nach Gerngross bei den spät operierten Hunden häufig schwach positiv oder sogar negativ ausfiel und die Blutdrucksteigerung anscheinend schon wieder im Abklingen war, bzw. schon abgeklungen war, entschlossen wir uns in drei Versuchen, den Druckanstieg stündlich laufend zu kontrollieren, um dadurch den günstigsten Augenblick der zweiten Operation nicht zu versäumen. Die Gerngrossprobe fiel in diesen Kurzversuchen immer besonders stark positiv aus. Die stündliche Messung des Blutdruckes machte keine Schwierigkeiten, da wir rechts und links die Arteria femoralis auf ein weites Stück freilegten und ohne weiteres auf jeder Seite nach jeweiligem Abbinden eines Arterienstückes 4—5 mal messen konnten. Das Ergebnis ist sehr interessant, sehen wir doch, daß bereits eine Stunde nach der Nierendrosselung eine deutliche Steigerung einsetzt. (Abb. 1). Das Aufschießen der Kapselkollateralen konnten wir gerade bei diesen letzten Versuchen besonders gut beobachten, da das Abdomen geöffnet war und die gedrosselte Niere nur durch warme Kochsalztücher verdeckt lag. Die Operationstechnik dieser letzten drei Versuche vereinfachten wir uns dadurch, daß wir gleich abdominell die Arterie unterbanden und nicht erst paravertebral eingingen.

Versuch 1 (Hund 13) mußten wir nach 6 Stunden leider abbrechen, da sich links wie rechts in der Arteria femoralis ein Thrombus gebildet hatte, der ein weiteres Messen des Druckes nicht zuließ. Versuch 2 (Hund 14) mußte wegen unbemerkter abdomineller Blutung aus dem Operationsgebiet nach 6 Stunden abgebrochen wer-

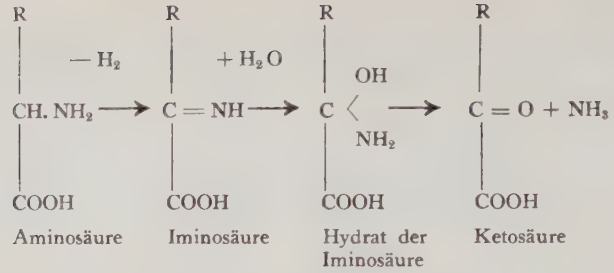
den, da infolge einsetzender Anämie der Druck natürlich abfiel. Ebenso erging es uns Versuch 3 (Hund 15), wo wir nach 5 Stunden den Versuch abbrechen mußten. Das Bemerken der Sickerblutungen aus dem Operationsgebiet ist sehr schwierig; trotz großer Wachsamkeit wurden wir auch erst durch den abfallenden Druck darauf aufmerksam gemacht. Bei diesen letzten Versuchen verarbeiteten wir jeweils die ganze Niere, da die Kollateralen noch nicht durchgängig genug waren und die durch Venenpunktion gewonnene Blutmenge zu gering war.

Die Verarbeitung der Niere entsprach im wesentlichen der Aufarbeitung des Blutes: zur Vermeidung von Fäulniserscheinungen wurde die herausgenommene Niere sofort durch den Fleischwolf gedreht und durch Zusatz von Soda alkalisiert. Dann wurde unmittelbar anschließend der Nierenbrei mit der dreifachen Menge von 96%igem Alkohol vermengt. Nach kurzem Stehen wurde der Alkohol abgegossen, der Rückstand im Soxleth-Apparat mit 96%igem Alkohol extrahiert. Die vereinigten Alkoholauszüge wurden dann weiter behandelt wie der alkoholische Auszug aus dem Soxlethapparat bei der Aufarbeitung des Blutes.

In den derart behandelten Auszügen der unterbundenen Nieren war die Gerngrossprobe stets stark positiv. Bei entsprechenden Auszügen aus drei normal durchbluteten Nieren haben wir dagegen niemals eine positive Gerngrossreaktion erhalten. Dieser Befund spricht dafür, daß es uns gelungen ist, das soeben gebildete Tyramin in der erst seit wenigen Stunden von der normalen Blutzufuhr abgedrosselten Niere zu erfassen. Die früheren, negativen Versuche der qualitativen Tyraminerfassung in den schon seit 5 Tagen abgedrosselten Nieren erklären sich sehr wahrscheinlich damit, daß durch die allmählich einsetzende Restdurchblutung von der Kapsel her das entstandene Tyramin zum großen Teil schon aus der Niere ausgeschwemmt wurde, während bei den Kurzversuchen die eben einsetzende Restdurchblutung dazu noch nicht ausreichte. War das Gewicht der abgebundenen Niere nach fünftägiger Wartezeit infolge Nekrose meist geringer als das der gesunden, so war es in diesen letzten Versuchen umgekehrt, wohl infolge des venösen Rückflusses. (Tab. 3).

Auch in der zweiten Versuchsreihe hatten wir nicht den erhofften Erfolg, das Tyramin quantitativ zu erfassen, da trotz gemeinsamer Aufarbeitung der Blutmengen aus verschiedenen Versuchen und aus den abgedrosselten Nieren der Tyramingehalt zu gering, vielleicht auch die Verluste noch zu groß waren.

In einer dritten Versuchsanordnung haben wir nun noch versucht, über die Feststellung des Ammoniakgehaltes im Blut ein Ergebnis zu erzielen. Krebs [31]) hat an Schnitten isolierter Organe den Abbauvorgang der Aminosäuren bewiesen. Nach seiner Ansicht findet er vor allen Dingen in der Niere statt und ist gebunden an Sauerstoff; unter anaeroben Verhältnissen erfolgt die oxydative Desaminierung nicht, sie ist abgewandelt im Sinne verstärkter Decarboxylierung. Als Endprodukt des normalen Abbaues tritt Ammoniak auf



Drosselten wir die arterielle Blutzufuhr zur Niere, so war damit der Weg der oxydativen Desaminierung gestört, wir konnten also möglicherweise einen verminderten Ammoniakgehalt im venösen Nierenblut erwarten. Unter normalen Bedingungen finden wir im Blut 0,1—0,2 mg% Ammoniakstickstoff. Es war nun die Frage zu prüfen, ob die Umschaltung auf Decarboxylierung eine meßbare Veränderung des Ammoniakgehaltes im venösen Blut der gedrosselten Niere bewirkt.

An Methoden standen uns zur Verfügung die nach Pincussen und die von Folin und Denis [32]) angegebene Methode. In zahlreichen Vorversuchen mit menschlichem sowie Hundeblut erhielten wir die brauchbarsten Werte bei der Methode nach Folin-Denis. Um Vergleichsmöglichkeiten zu haben, machten wir bei jedem Versuch drei Bestimmungen, je 5 ccm Blut aus der Vena cava, linker und rechter Nierenvene.

Methodik:

Im Kjeldahlkolben wurden die 5 ccm Oxalatblut mit 3 ccm einer 20%igen Sodalösung beschickt, dann in ein Wasserbad von 45° gebracht. Mit der Wasserstrahlpumpe wurde nun angesaugt, einige Blasen pro Minute. Aufgefangen wurde das freiwerdende Ammoniak in einer Analysenflasche, in die wir 10 ccm einer n/100 Schwefelsäure und zwei Tropfen Methylrot als Indikator brachten. Vor die Analysenflasche schalteten wir eine mit Wasser gefüllte Luftfilterflasche zum Fernhalten von Luftammoniak. Versuchsdauer 40—60 Minuten. Anschließend wurde der Inhalt der Analysenflasche mit n/100 Natriumhydroxydlösung bis zur Gelbfärbung zurücktitriert. 1 ccm n/100 H_2SO_4 entspricht 0,17 mg Ammoniak.

Ergebnisse:

Tabelle 3 zeigt, daß verwertbare Unterschiede im Ammoniakgehalt des Venenblutes aus der rechten (normalen) und der linken (abgedrosselten) Niere nicht bestehen. Dabei handelte es sich bei Hund Nr. 11 um eine seit 5 Tagen, bei Hund Nr. 12 um eine seit 2 Tagen, bei Hund Nr. 15 um eine nur wenige Stunden unterbundene Niere. Bei den geringen Mengen von Blutammoniak und der im Vergleich dazu doch groben Methode ist bei diesen Ergebnissen eine Folgerung nicht zulässig. Schon der Transport des zu untersuchenden Blutes vom Operationstisch zum Wasserbad und dann das Anschließen an die Wasserstrahlpumpe können, da wir nicht unter

Luftabschluß arbeiten konnten, den Ammoniakgehalt verändern; dafür sprechen die allerdings geringfügigen Unterschiede der einzelnen Ergebnisse. Oder aber die Blutänderungen sind infolge der gestörten oxydativen Desaminierung so gering, daß zum Nachweis noch feinere Methoden angewendet werden müßten.

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE.

Erneut konnten wir die Versuchsergebnisse von Wolf und Heinsen bestätigen, daß nach Unterbindung einer Nierenarterie beim Versuchstier der Blutdruck ansteigt wahrscheinlich als Folge des Einstroms von Tyramin (und anderen pressorischen Stoffen) aus der gedrosselten Niere in die Blutbahn. Bei allen Fällen von Blutdrucksteigerung nach Nierenarterieunterbindung konnte Tyramin qualitativ im Blut nachgewiesen werden. Ebenso gelang der qualitative Nachweis von Tyramin in Nieren, die nur kurze Zeit (4—6 Stunden) von der normalen arteriellen Blutversorgung abgedrosselt waren. Gescheitert ist dagegen der Versuch, den Stoff quantitativ zu erfassen; folgende Gründe sind dafür anzuführen: wegen der starken Wirksamkeit des Tyramin kreist es in außerordentlich geringen Mengen im Blut, so daß zum Nachweis sehr große Mengen Blut benötigt werden. Hinzukommt, daß der Verlust der Substanz in dem vielseitigen Arbeitsgang sich nie wird vermeiden lassen, trotz sorgfältiger Arbeitsmethode. Der letzte Beweis der Tyramindarstellung ist also leider nicht erbracht, dennoch ist sehr wahrscheinlich, daß der Stoff neben anderen im wesentlichen für die Blutdrucksteigerung bei renalem Hochdruck verantwortlich zu machen ist. Einige Autoren halten das Renin für den vasoaktiven Stoff beim nephrogenen Hochdruck, einen Stoff unbekannter Struktur, von dem lediglich die blutdrucksteigernde Wirkung bekannt ist. Das Ziel wissenschaftlicher Arbeit muß es aber sein, zu eindeutig definierten, chemisch analysierten Substanzen zu gelangen; in dem Tyramin haben wir eine faßbare Substanz; sehr wahrscheinlich ist das Tyramin nicht der e i n z i g e vasopressorische Stoff beim renalen Hochdruck. Es wird sehr wichtig sein, auch noch nach anderen vasoaktiven Stoffen zu forschen, die vielleicht erst in ihrem Zusammenwirken mit dem Tyramin die Besonderheiten im funktionellen Verhalten des blassen Hochdrucks erklären. Jedenfalls ist nicht anzunehmen, daß die Einführung des Renins, eines chemisch völlig undefinierten Stoffes, in die Ursachenforschung des blassen Hochdrucks neue und wertvolle Gesichtspunkte liefern wird.

Nach der Nierenarterienunterbindung setzte die Blutdrucksteigerung sehr frühzeitig ein; dies spricht für eine schnelle Bildung von Tyramin bei praktisch totalem Sauerstoffmangel der Niere. Ebenso rasch erfolgt aber auch die Ausschwemmung bzw. Abbau des Stoffes. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zum blassen Hochdruck des Menschen, bei dem der ganze Vorgang viel langsamer verläuft,

da ja die Nierendurchblutung nie vollständig abgesperrt wird, und bei dem infolgedessen die Sauerstoffzufuhr nur vermindert ist.

Infolge der aufgehobenen Sauerstoffzufuhr zur unterbundenen Niere ist der Eiweißabbau gestört, die Niere kann nicht mehr oxydativ desaminieren, sondern sie wird gezwungen, zu decarboxylieren. Der Ammoniakgehalt im Blut mußte also vermutlich absinken. Unsere Versuchsergebnisse brachten in dieser Frage keine Klärung. Der Ammoniakgehalt des Blutes ist an sich schon sehr gering, so daß Veränderungen in seinem Gehalt nur bei größeren Ausschlägen meßbar sein werden.

ZUSAMMENFASSUNG.

Nach Wolf und Heinsen gelingt es, beim Hund durch Unterbindung einer Nierenarterie über Tage hinaus eine Blutdrucksteigerung zu erzielen. Als maßgeblich beteiligt am Zustandekommen dieses Hochdruckes wird das Tyramin angenommen. Es entsteht anscheinend als Eiweißabbauprodukt aus Tyrosin durch Decarboxylierung in der schlecht mit Sauerstoff versorgten Niere. Der qualitative Nachweiß des p-Oxyphenyläthylamin gelang mit dem α-Nitroso-β-Naphthol Reagens nach Gerngross regelmäßig. Ein quantitatives Erfassen des Stoffes gelang nicht, trotz gemeinsamer Verarbeitung größerer Blutmengen aus mehreren Versuchen. Infolge der starken Wirksamkeit des Stoffes sind anscheinend große Mengen von Blut erforderlich, um die jeweiligen γ-Werte zu sammeln. Außerdem ist auch bei sorgfältiger Verarbeitung mit Verlusten zu rechnen.

Eine deutliche Blutdruckerhöhung zeigte sich bereits eine Stunde nach der vorgenommenen Unterbindung. Dabei konnte 4—6 Stunden nach der Abbindung qualitativ Tyramin in der abgedrosselten Niere nachgewiesen werden. Je früher nach der ersten Operation das Blut gewonnen wird (1—2 Tage), desto größer ist die Wahrscheinlichkeit der Ausbeute; nach einigen Tagen bereits beginnt die Blutdrucksteigerung nachzulassen, wohl infolge Erschöpfung der Tyrosinvorräte.

In dem alkoholischen Extrakt der 5—6 Stunden von der arteriellen Blutzufuhr abgedrosselten Nieren konnte qualitativ Tyramin nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu hatten frühere Untersuchungen in Nieren, die 5 Tage lang abgedrosselt waren, kein Tyramin nachweisen lassen. Es ist anzunehmen, daß bei der längere Zeit bestehenden Abdrosselung durch die inzwischen einsetzende Restdurchblutung das Tyramin zum großen Teil aus der Niere ausgeschwemmt wurde.

Der normale Weg des Eiweißabbaues in der Niere ist unter normalen Verhältnissen die oxydative Desaminierung. Wird durch Abbinden einer Nierenarterie die Sauerstoffzufuhr unmöglich, dann ist die Niere gezwungen zu decarboxylieren. Der Beweis mit dem

daraufhin zu erwartenden Absinken der Blutammoniakwerte ließ sich nicht antreten, wahrscheinlich infolge des zu geringen mengenmäßigen Auftretens von Ammoniak.

Tabelle 1, 1. Versuchsreihe.

Nr.	Hund kg	Blutdruck vorher	Blutdruck nachher	Dauer der Abdr.	Steigerung mm	Blutmenge ccm	Gerngr.-Reaktion	Bemerkungen
1	24,5	114/120	136/150	5 Tg.	30	210	+ + +	
2	18,0	116/126	140/155	5 Tg.	29	—	—	Ausfall: Kanüle falsch eingebunden
3	23,5	110/122	140/156	5 Tg.	34	330	+ + +	
4	23,0	130/142	154/166	5 Tg.	24	750	+ + +	
5	19,5	106/116	102/115	5 Tg.	—	—	—	Keine Drucksteiger.: Abscedierung d. Niere
6	27,5	126/132	134/146	5 Tg.	14	1200	+ +	Ein access. Ast in Ureternähe übersehen
7	22,0	108/120	124/134	5 Tg.	14	900	+ +	
8	22,0	120/134	128/140	5 Tg.	6	—	—	Abscess in Nierennähe

Tabelle 2, 2. Versuchsreihe.

Nr.	Hund kg	Blutdruck vorher	Blutdruck nachher	Dauer der Abdr.	Steigerung mm	Blutmenge ccm	Gerngr.-Reaktion	Bemerkungen
1	24	108/120	126/134	6 Tg.	14	400	+	
2	18	106/116	—	—	—	—	—	Exitus nach 4 Tagen: Abszessbildung
3	26	128/146	—	—	—	—	—	Exitus: Pneumonie
4	20	96/104	124/132	5 Tg.	28	550	+ +	
5	36	120/140	126/148	6 Tg.	8	590	—	
6	21	108/122	82/86	7 Tg.	78/82	450	—	Blutdrucksenckung aus unbekannt. Ursache
7	24	128/136	130/140	7 Tg.	4	790	—	
8	12	100/120	110/120	—	—	270	—	
9	23	102/108	—	—	—	—	—	Exitus an Urämie. Fehlbildung der nicht gedross. Niere
10	24	130/150	140/152	5 Tg.	2	800	—	
11	27	108/120	124/146	5 Tg.	26	470	+ + +	Niere mitverarbeitet
12	35	96/128	150/166	2 Tg.	38	570	+ + +	2. Op. nach 2 Tagen. Niere mitverarbeitet
13	14	104/110	144/154	6 Std.	44	—	+ + +	2. Op. nach 6 Stunden. Verarbeitung der Niere
14	20	104/112	118/126	6 Std.	14	—	+ + +	Op. u. Nierenverarbeitung nach 4 Stunden: Blutung in Bauchhöhle
15	30	116/124	130/140	6 Std.	16	—	+ + +	Blutdruckabfall nach 6 Std.: intraabdomin. Blutung. Verarb. d. N.

Tabelle 3.

Gewichte der Nieren.

	gesunde	unterbundene
Hund 13	37 g	49 g
Hund 14	55 g	68 g
Hund 15	80 g	90 g

Abbildung 1.

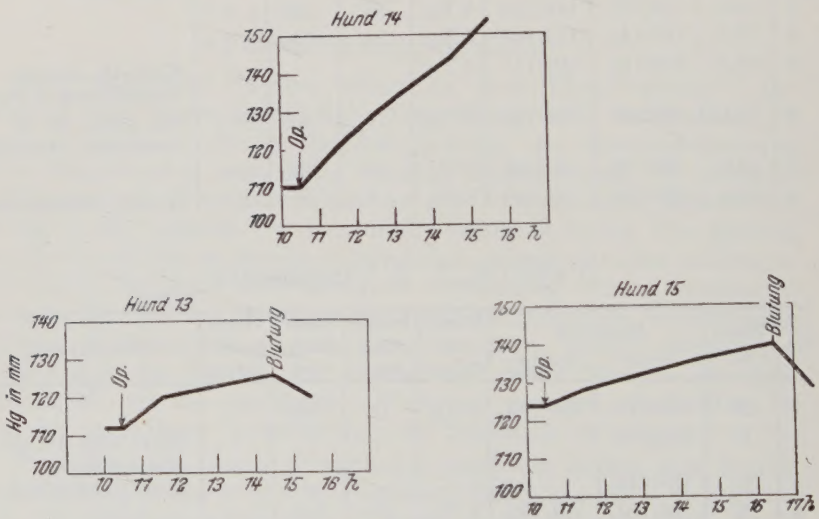


Tabelle 4.

Hund	V. cava mg %	rechts mg %	links mg %	(unterbunden)
11	0,16133	0,1564	0,1581	
12	0.16575	—	0,1819	
13	0,15538	0,1615	0,16133	
14	0,1462	—	0,14875	
14	—	—	0,1479	nach 3 Stunden
14	—	—	0,1479	„ 6 „
15	0,1513	0,15300	0,1527	

SCHRIFTTUM

1. Volhard, F.: Handbuch der inneren Medizin (von Bergmann und Stähelin), Bd. VI, I. Teil, S. 372, Berlin 1931.
2. Bohn, H.: Z. klin. Med. **119,** 100 (1932).
3. Hülse, W. und E. Strauss: Z. f. exp. Med. **39,** 926 (1923).
4. Bingel, A. und E. Strauss: Dtsch. Arch. f. klin. Med. **96,** 476 (1909).
5. Hessel, G. und H. Maier-Hüser: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1934,** 437 (1934).
6. Emmerson, R. L.: Beitrag zur chem. Phys. u. Path. **1,** 501, (1901).
7. Sasaki: Biochem. Z. **59,** 429 (1914).
9. Barger, G. und H. A. Däle: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **61,** 113 (1909).
10. Ackermann, D.: Dtsch. Z .f. physiol. Chem. **60,** 482, 1909.
11. Heinsen, H. A.: Klin. Wschr. 1934 II, 1597.
12. Enger, R.: Verh. Ges. inn. Med. 1938, 268.
13. Hartwich, A.: Z. f. Ges. exp. Med. **69,** 462 (1929).
14. Friedmann, L. und W. Wachsmuth: Arch. exp. Path. u. Pharm. **150,** 173 (1938).
15. Conzett, H. und U. Unna: Arch. exp. Path. u. Pharm. **186,** 694 (1937).
16. Goldblatt: J. of. exp. Med. **59,** 347, 1937.
17. Wolf, H. J. und H. A. Heinsen: Z. klin. Med. **128,** 213, 1935.
18. Gerngross, Voss, Herfeld: Ber. dtsch. chem. Ges. **66,** 435, (1933).
19. Freund, H.: Arch. exp. Path. u. Pharm. **180,** 189, 1935.
20. Becher: Erg. Med. **18,** 459, 1920.
21. Schuler, W. und A. Wiedemann: Z. physiol. Chem. **233,** 235, (1935).
22. Wolf, H. J. und H. A. Heinsen: Arch. exp. Path. u. Pharm. **179,** 15 (1935).
23. Wolf, H. J., M. Mohr, E. Kröger: Z. f. exp. Med. **100,** 485, 1937.
24. Enger, R. und H. Arnold: Z .f. klin. Med. **131,** 759 (1937).
25. Werle, E. und G. Mennicken: Biochem. Ztschr. **291,** 325, 1937.
26. Heinsen, H. A.: Biochem. Ztschr. **294,** 120 (1937).
27. Holtz, P.: Arch. exp. Path. u. Pharm. **186,** 684 (1937).
28. Zipf, R. und A. Gebauer: Arch. exp. Path. u. Pharm. **189,** 249 (1938).
29. Robbers, H.: Klin. Wschr. 1936 I, 369.
30. Wolf, H. J. und R. Ludolph: Arch. exp. Path. u. Pharm. **186,** 89 (1937).
31. Krebs, H. H.: Klin. Wschr. 1934 II, 1796.
32. Denis: J. of. biol. chem. **11,** 527 (1912).

LEBENSLAUF

Am 3. Mai 1912 wurde ich, Helmut Scheele, in Köslin/Pommern als Sohn des Postamtmannes Wilhelm Scheele geboren.

Die Grundschuljahre begann ich in Schwalenberg/Lippe und kam dann nach einjährigem Besuch der Bismarck-Mittelschule zu Frankfurt/Main auf das dortige Goethe-Gymnasium. Die Reifeprüfung legte ich Ostern 1933 auf der Leibnizschule zu Hannover ab. Bis zum Physikum und die ersten drei klinischen Semester studierte ich in Göttingen, zwischendurch, im Sommer 1935, genügte ich meiner Arbeitsdienstpflicht. Im W. S. 1937/38 ging ich nach Danzig. Seit dem S. S. 1938 befinde ich mich wieder in Göttingen, wo ich am 5. Mai 1939 die ärztliche Staatsprüfung bestand.